

STIC-ILL

460,345 108/19

From: Wilson, Michael
Sent: Monday, August 18, 2003 4:03 PM
To: STIC-ILL
Subject: art req. 09/993159

TI Histamine receptors
AU Watanabe, Takehiko; Yanai, Kazuhiko; Fukui, Hiroyuki
SO Tanpakushitsu Kakusan Koso (1997), 42(3), 327-334
CODEN: TAKKAJ; ISSN: 0039-9450
PB Kyoritsu
LA Japanese

9162967

TI Histamine H1 receptor-mediated inhibition of potassium-evoked release of 5-hydroxytryptamine from mouse forebrains.

AU Son L Z; Yanai K; Mobarakeh J I; Kuramasu A; Li Z Y; Sakurai E; Hashimoto
SO BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, (2001 Oct 15) 124 (2) 113-20.

TI IMPROGAN, A HISTAMINE DERIVATIVE, INDUCES ANTINOCICEPTION IN HISTAMINE RECEPTOR - DEFICIENT MUTANT MICE.

AU Hough, L. B. (1); Nalwalk, J. W. (1); Mobarakeh, J. I.; Yanai, K.; Stadel,
SO Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, (2002)
Vol. 2002, pp. Abstract No. 156.15. <http://sfn.scholarone.com>. cd-rom.
Meeting Info.: 32nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience
Orlando, Florida, USA November 02-07, 2002 Society for Neuroscience.

DT Conference

TI Activation of spinal histamine H3 receptors inhibits mechanical nociception

AU Cannon, Keri E.; Nalwalk, Julia W.; Stadel, Rebecca; Ge, P.; Lawson, D.;
SO European Journal of Pharmacology (2003), 470(3), 139-147

Michael C. Wilson
CM1 12805
AU 1632
703-305-0120

11436055

ヒスタミン受容体

渡邊建彦・福井裕行・谷内一彦

中枢ヒスタミン神経系は、その形態学的詳細が報告されて十余年になり、その機能についてもかなりわかってきた。ヒスタミン H_1 , H_2 受容体がクローニングされ、両者とも膜7回貫通型の G 蛋白質共役の構造をとっていることが明らかにされた。また、生きているヒト脳における H_1 受容体の分布がポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) を用いて明らかにされ、ごく最近、 H_1 受容体遺伝子ノックアウトマウスがつけられた。シナプス前部に存在する H_3 受容体はヒスタミン神経系以外にも存在することがわかり、今後の展開が期待される。

Key words 【ヒスタミン】 【 H_1 受容体】 【 H_2 受容体】 【ノックアウトマウス】

はじめに 本誌におけるヒスタミン受容体に関する総説^{1,2)}以降の大きな進歩は、ヒスタミン H_1 , H_2 受容体がクローニングされたこと、生きているヒト脳における H_1 受容体の分布が、ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) により画像化されたこと、 H_1 受容体ノックアウトマウスが作製されたことであるので、これらを中心に述べたい。神経伝達物質としてのヒスタミンに関しては、ヒスタミンの合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素、分解酵素であるヒスタミン-N-メチル基転移酵素の cDNA や遺伝子がクローニングされたり、シナプス前受容体として発見された H_3 受容体が、ヒスタミン神経系以外の神経系にもヘテロ受容体として存在することが示され、多くの H_3 作動薬、拮抗薬が開発されつつあり、また、中枢ヒスタミン神経系の機能に関しても多くの進展があるが、誌面の制限のためすべて省略する。詳しくは、最近の総説³⁻⁶⁾を参照して

いただきたい。表1に H_1 , H_2 , H_3 受容体の比較をまとめた。

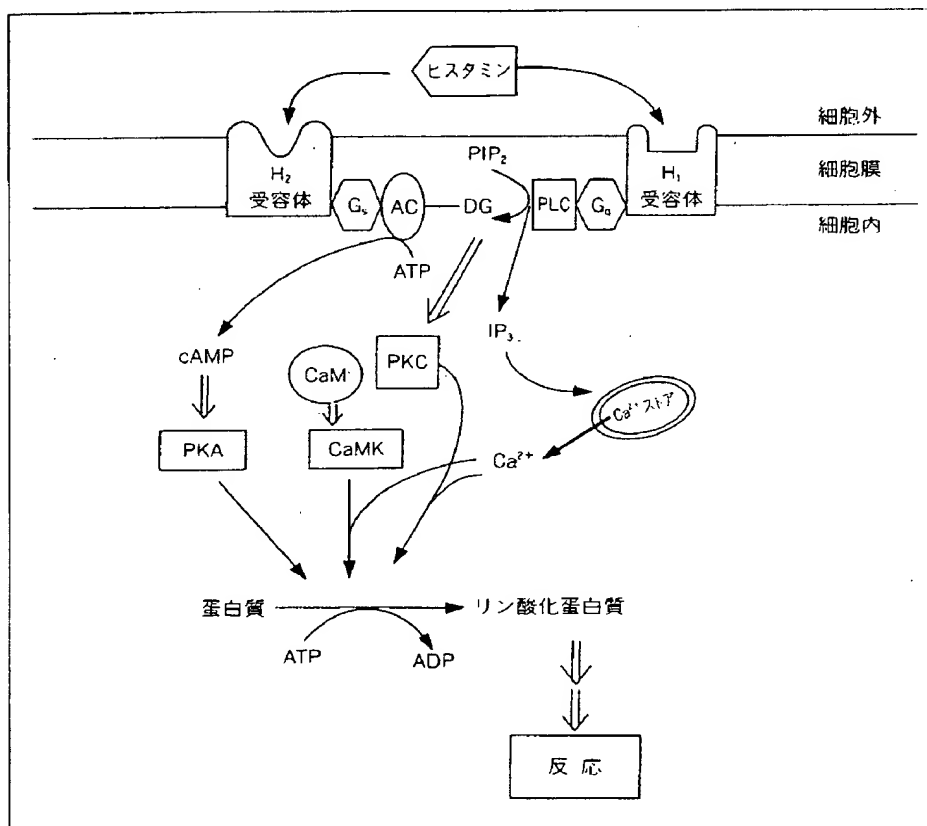
I. シグナルトランスダクション

ヒスタミン神経のバリコシティーから遊離されたヒスタミンは、 H_1 , H_2 受容体に結合して情報を伝達する³⁻⁶⁾。ヒスタミンが H_1 受容体に結合すると、 G_q 蛋白質を介してホスホリパーゼ C (PLC) が活性化され、ホスファチジルイノシトール-2リン酸 (PIP_2) からイノシトール 1,4,5-三リン酸 (IP_3) とジアシルグリセロール (DG) を生成する (図1)。 IP_3 は、細胞内 Ca^{2+} ストア (ER) の IP_3 受容体に結合し Ca^{2+} を遊離し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる。 Ca^{2+} は、カルモジュリンキナーゼ (CaMK) を、また DG とともにプロテインキナーゼ (PKC) を活性化し、蛋白質のリン酸化を起

Takehiko Watanabe, Kazuhiko Yanai, 東北大学医学部第一薬理学教室 (〒980-77 仙台市青葉区星陵町2-1) [1st Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-77, Japan]
Hiroyuki Fukui, 大阪大学医学部第二薬理学教室 (〒565 吹田市山田丘2-2) [2nd Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Osaka University, Yamadaoka, Suita 565, Japan]
Histamine Receptors

表 1 ヒスタミン H₁, H₂, H₃ 受容体の比較

性質	H ₁	H ₂	H ₃
局在	血管, 平滑筋 中枢	胃, 心臓, 中枢 子宮 (ラット)	シナプス前部 ヘテロ受容体
染色体	3	5	?
分子重 (アミノ酸数)	56 K (487)	40 K (359)	?
セカンドメッセンジャー	IP ₃ /Ca	cAMP	? (Ca ²⁺)
G 蛋白質	G _q /11	G _s	G _i /G _o (?)
作動薬	2-メチルヒスタミン 2-チアゾリルエチラミン	4-メチルヒスタミン イムプロミジン	(R) α -メチルヒスタミン イメピップ, イメチット
拮抗薬	メピラミン ドキシセピン	シメチジン ファモチジン	チオペラミド クロベンプロビット

図 1 H₁, H₂ 受容体の細胞内情報伝達機構

G: G 蛋白質, PLC: ホスホリパーゼ C, PIP₂: ホスファチジルイノシトール-2リン酸, DG: ジアシルグリセロール, IP₃: イノシトール 1,4,5-三リン酸, AC: アデニル酸シクラーゼ, PKA: プロテインキナーゼ A, PKC: プロテインキナーゼ C, CaMK: カルモジュリンキナーゼ。

こす。リン酸化される蛋白質と作用の間の関係は、まだよくわかっていない。一方、ヒスタミンが H₂ 受容体に結合すると、G_s 蛋白質を介してアデニル酸シクラーゼ (AC) が活性化され、ATP から cAMP が生成される。cAMP はプロテインキナーゼ A (PKA) を活性化

性化される Ca²⁺ 依存性の Cl⁻ チャネルの開口で生じる Cl⁻ 電流が測定された。得られた cDNA クローンは全長約 2.9kb で、コーディング領域のアミノ酸配列から 7 回の膜貫通領域が想定され、長い第 3 ループと N 末端部にグリコシル部位を有する典型的な G 蛋白質共役

し、蛋白質のリン酸化を起こす。Traiffort らは、H₂ 受容体を薬理学的に詳細に検討し、従来から知られていた cAMP 産生以外に、アラキドン酸遊離を阻害することを見いだした⁷⁾。H₁ 受容体は、アラキドン酸遊離を促進することが知られており、興味深い。また H₂ 受容体を介した Ca²⁺ シグナルも関係するという報告もある^{8,9)}。

II. ヒスタミン受容体の構造

1. H₁ 受容体の構造

1991 年、山下らによりウシ副腎髄質の cDNA ライブラリーから、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いる発現スクリーニング法により、ヒスタミン H₁ 受容体がクローニングされた¹⁰⁾。すなわち、前述のように H₁ 受容体を介した細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇により活

受容
膜貫
ノア
スパ
シ、
トの
ミノ
領域
細胞
(90%)
この
ンド
役部
る。
太
変異
スタ
いる
のア
する
とい
の N
アミ
Tyr.
る。
的に
が、
介し
タミ
V の
に β
TM
体の
る。
ン酸
ナリ
位で
体と
容体
シク
容体
スト

受容体であった (図2)。第3膜貫通領域(TM-III)には、モノアミン受容体に共通するアスパラギン酸残基がある。ウシ、ラット、モルモット、ヒトのヒスタミン H_1 受容体のアミノ酸配列の相同性は膜貫通領域と膜貫通領域に近接した細胞内領域が非常に高い (90%以上) ことが判明した。この相同性の高い領域にリガンド結合部位、蛋白質との共役部位が含まれると考えられる。

太田らは、部位特異的突然変異により、図3のようなヒスタミン結合部位を推定している¹¹⁾。すなわち、ヒスタミンのアミノ基は、TM-IIIに存在する Asp107 のカルボキシル基とイオン結合、イミダゾールの N^π は TM-V の Asn198 のアミド基、 N^π は TM-VI の Tyr431 の OH と水素結合する。TM V の Lys191 は直接的にヒスタミンと結合しないが、Tyr431 との水素結合を介して間接的に受容体とヒスタミンの結合に関与する。TM-V の Thr194 はトポロジカルに β -アドレナリン受容体の TM V のセリンに、 H_2 受容体のアスパラギン酸に相当する。セリンおよびアスパラギン酸残基はそれぞれ、アドレナリン、ヒスタミンの結合部位であり、アデニル酸シクラーゼ共役型受容体の受容体とリガンド結合様式に統一性がある。しかし、 H_1 受容体の Thr194 はリガンド結合部位でなく、アデニル酸シクラーゼ共役型受容体とホスホリパーゼ C 共役型受容体のリガンド結合様式が異なっている。アンタゴニスト結合部位は、Asp107 と Tyr431 が重要であるらし

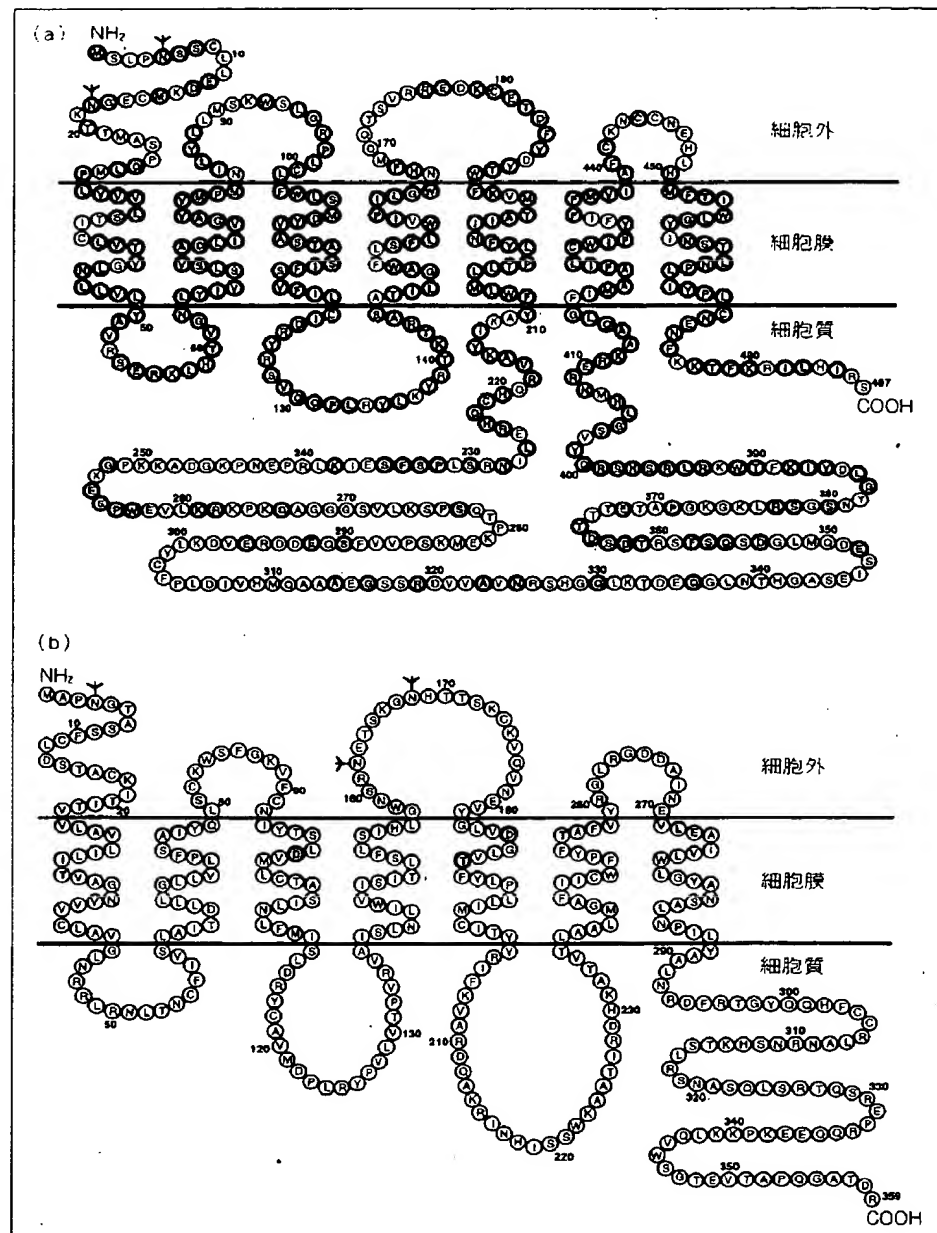


図2 H_1 , H_2 受容体の構造

ヒトのヒスタミン受容体アミノ酸配列の細胞膜に対するトポロジー。(a) H_1 受容体。太い丸で囲んだアミノ酸残基はヒト、ウシ、ラット、モルモットの受容体に共通の残基。(b) H_2 受容体。太い丸で囲んだアミノ酸残基はヒスタミン結合部位。 H_1 , H_2 受容体のY印のついたアスパラギン残基は糖鎖付加可能部位。

い (福井：未発表)。

2. H_1 受容体の調節機構：ヒスタミン H_1 受容体のアップレギュレーション

HeLa 細胞に発現する H_1 受容体はホルボールエステル (PMA) の処理により 24 時間のタイムコースで受

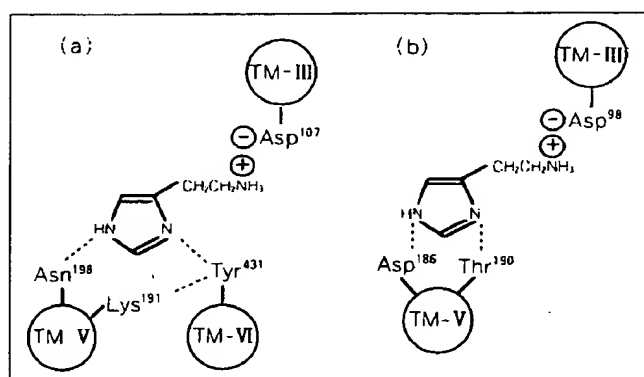


図3 H_1 、 H_2 受容体におけるヒスタミンの結合部位
ヒスタミンとヒスタミン受容体の結合様式を示す模式図。(a) H_1 受容体。(b) H_2 受容体。TM-III、TM-V、TM-VI: それぞれ第III、第V、第VI膜貫通領域、+、-: イオン結合、.....: 水素結合。

容量量が2~3倍に増加した¹²⁾。このPMAの作用にはプロテインキナーゼCが関与すると考えられる。そして、アップレギュレーションは H_1 受容体遺伝子の転写の増加によることが明らかとなった。プライマー伸長法により H_1 受容体遺伝子の5'-ノンコーディング領域においてコーディング領域から約200塩基の塩基配列にプロモーター活性が認められ、PMAはプロモーター活性を2.5倍増加させた。このプロモーター領域にはホルボールエステルに対するインデューサー結合部位、AP-1の類似配列が見いだされた。次に、この H_1 受容体アップレギュレーションの細胞内情報伝達における意義を調べた。ホルボールエステルにより H_1 受容体が2.5倍増加したHeLa細胞において、ヒスタミン刺激による IP_3 の蓄積は無処理の細胞に比べて2.5倍増加した。CHO細胞に強制発現させた H_1 受容体刺激による IP_3 の蓄積の程度はCHO細胞における受容体発現量に依存していた(福井:未発表)。以上のことから、 H_1 受容体情報伝達において受容体量は情報量を決める重要な因子であり、プロテインキナーゼCの関与する受容体量と情報伝達の調節機構の存在が明らかになった。

H_1 受容体アップレギュレーションによる受容体情報伝達の調節機構が24時間の経過であるのに反し、よく知られた調節機構である H_1 受容体の脱感作(ダウンレギュレーション)は数分の経過で引き起こされる。そして、両方の機構にプロテインキナーゼCが関与している¹²⁾。しかし、それぞれの機構には異なるプロテインキナーゼCサブタイプが関与しているようである。脱

感作には α および δ が関与し、アップレギュレーションにはそれ以外のサブタイプが関与するがまだ同定はされていない。

3. H_2 受容体の構造

一方、 H_2 受容体のほうは、 H_1 受容体より少し前にGantzらによりユニークなストラテジーによりクローニングされた¹³⁾。すなわち、 H_2 受容体が大量に存在するイヌの壁細胞より調製したcDNAライブラリーを、G蛋白質にリンクした受容体の共通部配列の多い第IIIと第VI膜貫通部分に相当するオリゴヌクレオチドをプローブしてスクリーニングした。得られたクローンをL細胞に発現させ、ヒスタミンによるcAMPの増加、 $[^3H]$ チオチジン結合能を指標に H_2 受容体を同定した。 H_2 受容体におけるヒスタミン結合部位は、Asp98 (TM-III)、Asp186 (TM-V)、Thr190 (TM-V)である¹⁴⁾。 H_1 、 H_2 受容体間には、あまり相同性はないようである(40%)。 H_1 、 H_2 受容体ともその後、種々の動物からクローニングされ、両者の遺伝子も単離された。いずれもイントロンをもたないシングルエキソンからなる^{4,6)}。

4. メピラミン結合蛋白質

$[^3H]$ メピラミンはヒスタミン H_1 受容体を標識するラジオリガンドである。ヒスタミンの作用が明確ではない肝臓に $[^3H]$ メピラミンに結合する蛋白質(mepyramine binding protein: MBP)の存在が見いだされた¹⁵⁾。精製されたMBPの部分1次構造はシトクロムP450_{2D1}と90%以上相同であることが見いだされ、MBPはP450_{2D1}に対する抗体により標識された¹⁶⁾。しかし、MBPの分子量は56Kで52KのP450_{2D1}とは明らかに異なり、MBPはシトクロムP450_{2D}ファミリーに属する新たなアイソザイムであると考えられる。

MBPへの $[^3H]$ メピラミンの結合はP450_{2D}の阻害薬であるキニーネにより強く抑制された($K_i=4nM$)。 $[^3H]$ メピラミンのヒスタミン H_1 受容体への結合に対してはキニーネによる阻害はMBPに対するより10,000倍弱かった。この性質を利用し、キニーネの $1\mu M$ 存在、非存在下に $[^3H]$ メピラミン結合試験を行なうとヒスタミン H_1 受容体とMBPが区別して標識されることを見いだした¹⁷⁾。その結果、末梢の種々の臓器に H_1 受容体とMBPがともに発現することが明らかとなった。脳においては大脑皮質はMBPをほとんど発現していない

のに反し、小脳ではある程度の MBP が発現した。

III. PETを用いたヒト脳におけるH₁受容体の分布

in vitro の結合実験では、^[3H]メピラミン (ピラミンともいわれている。いわゆる古典的抗ヒスタミン薬の ^[3H] 標識体) と ^[3H]ドキセピン (三環系抗うつ薬で強い H₁ 拮抗作用をもつ) がよく用いられる。ヒト脳において H₁ 受容体を生きている状態で観察するためにサイクロトロンで製造されるポジトロン放出核種である ^[11C] (半減期 20.38 分) でメピラミンとドキセピンを標識した。ヒトに投与し、PET によってヒスタミン H₁ 受容体の分布と密度を測定すると、H₁ 受容体は前頭葉、帯状回、側頭葉に多く分布して、小脳、脳幹に少なかった¹⁸⁾ (図 4)。

痙攣とヒスタミン H₁ 受容体の関係が古くから指摘されていたため、ヒトてんかん症例 (複雑部分発作) によりヒスタミン H₁ 受容体の分布を観察した¹⁹⁾。てんかん焦点において ^[11C] リガンドの著しい結合能の増加を認め、H₁ 受容体を介する神経伝達が生かんの病態生理に深く関与することがわかった。また最近、古典的抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン、メピラミン、クロルフェニラミンなど) と異なり、眠気や鎮静などの中枢性の副作用の少ない第 2 世代の抗ヒスタミン薬 (テルフェナジン、エビナスチンなど) が開発された。第 1 世代、第 2 世代の抗ヒスタミン薬のヒト脳 H₁ 受容体占拠率を PET にて測定したところ、第 1 世代の抗ヒスタミン薬は 80% 近

くの H₁ 受容体を占拠して眠気や鎮静などを引き起こすが、第 2 世代の抗ヒスタミン薬の H₁ 受容体占拠率は 20% 以下であった²⁰⁾。このように生きているヒト脳において受容体を測定できる PET は、ヒトの神経化学に有用な情報をもたらす。

IV. H₁受容体遺伝子ノックアウトマウス

ごく最近のトピックは、ヒスタミン H₁ 受容体の遺伝子欠損 (ノックアウト) (HIKO) マウスが作製され

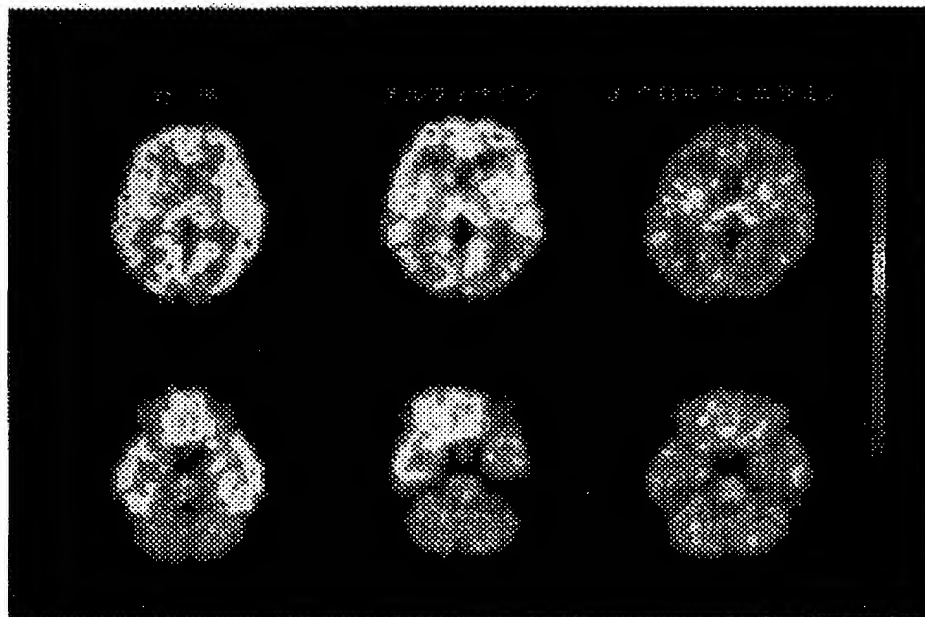


図 4 ヒト脳の前頭葉、側頭葉、帯状回におけるヒスタミン H₁ 受容体測定

正常ボランティア (20 歳代の若年者) に 10~15 mCi (比放射能約 1000 mCi/μmol) の ^[11C]ドキセピンを静注 45~90 分後の画像。CTI931 型カメラにて OM-line 約 +50、20 mm の断層面を作成した。対照 (薬を服用していない) では高い放射能が、大脳皮質、とくに前頭葉、側頭葉、海馬、視床に認められ、小脳、橋などでは低い放射能しか認められない。d クロルフェニラミン (2 mg) を服用 60 分後に H₁ 受容体の分布を調べると、この特異的分布が遮断される。脳に移行しないとされるテルフェナジン (60 mg) を服用しても H₁ 受容体の分布は遮断されない。

表 2 ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子ノックアウトマウスの特徴

野生型との違い	予想されるヒスタミンの生理的意義
新規環境における探索行動の減少	情動、意欲
昼間における移所運動の増加	概日リズムの維持
夜間における移所運動の減少	覚醒
侵入者への攻撃の低下	攻撃性、ストレス、意欲
痙攣持続時間の延長	痙攣抑制
排便・排尿回数の増加	情動、ストレス
高架式迷路試験での潜時の延長	学習、動機づけ、意欲

たことである²¹⁾。そのストラテジーは、よく行なわれているマウス H_1 受容体遺伝子の一部にネオマイシン耐性遺伝子を組み込んだベクターを調製し、これを ES 細胞に導入し相同組換えを起こさせ、初期胚にマイクロインジェクトする。この胚盤胞を仮親の子宮内に戻してキメラマウスを作製し、野生型と交配して HIKO マウスを作製した。その HIKO マウスの評価であるが、ヒスタミンによる平滑筋の収縮など H_1 受容体を介する末梢臓器での反応は、マウスではほとんど起こらないので、評価が非常に困難である²¹⁾。HIKO マウス (-/-) と野生型マウス (+/+) の間で有意な差はなかった。

一方、脳では [3H] メピラミン結合実験、オートラジオグラフィーとも予想通りの結果が得られた。とくに、[3H] メピラミン結合は、HIKO マウスの脳ではまったく認められず、[3H] ドキセピン結合をスキッチャードプロットで解析すると、野生型マウスの脳においては二相性になるが、HIKO マウスにおいては高親和性結合のみが消失し、低親和性結合は残存する (図5)。したがって、われわれが PET

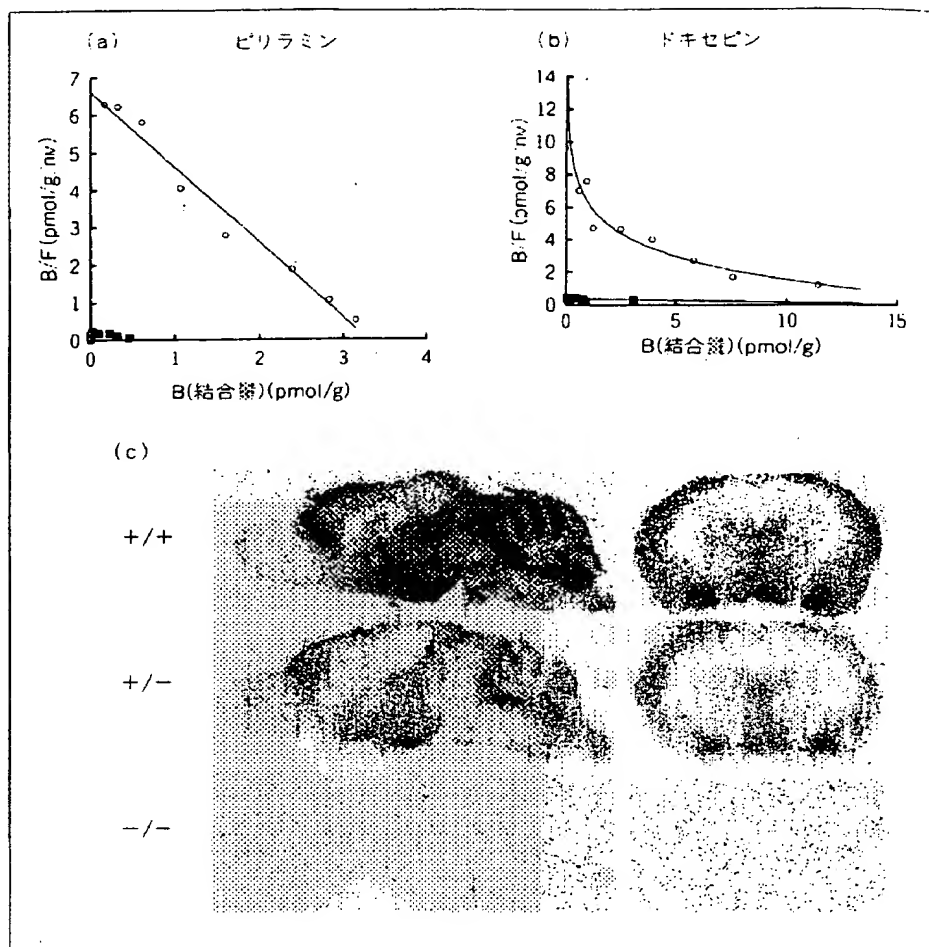


図5 ヒスタミン H_1 受容体遺伝子ノックアウトマウス脳への [3H] ピピラミン、[3H] ドキセピンの結合

(a) [3H] ピピラミンによる結合のスキッチャードプロット解析で+/+では直線になり結合が単一であることを示しているが、-/-では特異結合が消失する。(b) [3H] ドキセピンの結合のスキッチャードプロット解析。+/+は高親和性と低親和性結合の二相性の結合がみられるが、-/-では高親和性結合のみが消失する。ドキセピンの高親和性結合が H_1 受容体への結合であることがわかる。(c) 受容体オートラジオグラフィー。+/+マウスでは、小脳、視床下部、視床、大脳皮質、帯状回に多く H_1 受容体が分布し、+/-マウスではほぼ半分の結合量になり、-/-マウスにおいて結合が消失する。このように脳における結合は H_1 受容体を反映しているが、末梢組織では+/+マウスと-/-マウスの間にあまり結合の差異がない。

*1 たとえば、よく知られている回腸のヒスタミンによる収縮は、モルモットでは非常に鋭敏であるが、ラット、マウスではほとんど収縮しない。また、ヒスタミンを静注したときの致死量は、モルモットでは0.3 mg/kgである (この死因は、窒息である) が、ラット、マウスではそれぞれ500, 1000 mg/kgで実際に死なない。

*2 末梢臓器においては [3H] メピラミン (ピピラミン) を用いる結合実験でも、HIKO マウスと野生型マウスの間に特異的な結合能の違いはあまりなかった。脳においては [3H] メピラミンや [3H] ドキセピンを用いて結合実験により H_1 受容体を測定することができるが、末梢臓器の多くでは結合実験により測定できないことを意味している。すなわち、末梢組織では [3H] メピラミンは、 H_1 受容体以外の結合が H_1 受容体への特異的結合より圧倒的に多いことになる。そのひとつの可能性はII-4項で述べたように、[3H] メピラミンはシトクロム P450 の1つ、P450_{11B} に結合するという事実であろう¹⁶⁾。

の研究に用いている濃度の $[^3\text{H}]$ ドキセピン¹⁸⁾は、 H_1 受容体に特異的に結合していることが確認された²⁾。さらに、行動薬理学的解析から興味深い知見が得られつつある。自発運動(移所行動)、探索行動、攻撃性行動などから得られたデータでは、HIKOマウスは、新規な環境では積極的な行動がみられなくなりおとなしくなる(表2)。これらの結果は、ヒスチジン脱炭酸酵素阻害剤や H_1 受容体作動薬、拮抗薬を用いて行なわれてきた薬理学的な実験結果を確認するものであり、現在までのところ予想外の新規な知見は得られていない。

V. ヒスタミン H_3 受容体

H_3 受容体はヒスタミン神経の自己受容体としてニューロンからのヒスタミンの遊離を制御する受容体として提唱された^{22,23)}。多くの H_3 受容体アゴニスト、アンタゴニストが開発され、薬理学的な研究はかなり進んでいるが、その本体は依然不明である。明確なことは、① G蛋白質により修飾を受けること(たぶん G_i/G_o)、② ヒスタミン神経の前シナプスのみでなく後シナプスにも存在して(ヘテロレセプター)、セロトニン、ドーパミン、GABA、ノルアドレナリン、アセチルコリン、サブスタンスPなどの多くの伝達物質の遊離を調節すること、③ 何らかのメカニズムにて Ca^{2+} チャネルに作用することなどがあげられる²⁴⁻²⁶⁾。また H_3 受容体は除神経後の過感受性に伴い後シナプス側において顕著に増加することが知られており、神経伝達に一般的に関与していると考えられつつある^{27,28)}。

おわりに 以上、述べたようにヒスタミン受容体をめぐる最近の進歩は著しいものがあり、これらの知見に基づいていっそう、ヒスタミンの生理、病態における役割の理解が深まるであろう。しかしまだ明らかではない不明な点として、 H_3 受容体の構造とその本態、またヒスタミンの不活化機構に関与すると考えられるトランスポーターがあげられる。 H_3 受容体とヒスタミントランスポーターの分子生物学的進展が期待される。

本稿にて紹介した筆者らの研究は、大阪大学医学部(山下政克氏、藤本勝巳氏、劉業奇氏、堀尾嘉幸氏)、大阪医科大学(太田和美氏、水口博之氏、鏡山博行教授)、大阪バイオサイエンス研究所(洲鎌和茂氏、坂本和一氏、伊藤誠二氏)、東北大学サイクロ

ロンRIセンター(伊藤正敏教授、井戸達雄教授)、九州大学生体防御医学研究所(渡辺 武教授、井上 勲氏)との共同研究であり、あわせて深く感謝いたします。 H_2 受容体については田城孝雄氏(東大医学部第一内科)のご教示を得た。

文 献

- 1) 渡邊建彦・前山一隆・和田 博:蛋白質 核酸 酵素, 29, 1443-1458 (1984)
- 2) 福井裕行・渡邊建彦・和田 博:蛋白質 核酸 酵素, 35, 718-733 (1990)
- 3) Schwartz, J. C., Arrang, J. M., Garbarg, M., Pollard, H., Ruat, M.: *Physiol. Rev.*, 71, 1-51 (1991)
- 4) Fukui, H., Yanai, K.: in *Methods in Neurotransmitter and Neuropeptide Research* (ed. Parves, S. H., Naoi, M., Nagatsu, T., Pravez, S.), pp. 141-188, Elsevier (1993)
- 5) Onodera, K., Yamatodani, A., Watanabe, T., Wada, H.: *Progr. Neurobiol.*, 42, 685-702 (1994)
- 6) Leurs, R., Smit, M. J., Timmerman, H.: *Pharmacol. Ther.*, 66, 413-463 (1995)
- 7) Traiffort, E., Ruat, M., Arrang, J.-M., Lears, R., Piomelli, D., Schwartz, J. C.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 2649-2653 (1992)
- 8) Mitsuhashi, M., Mitsuhashi, T., Payan, D. G.: *J. Biol. Chem.*, 264, 18365-18362 (1989)
- 9) Delvalle, J., Wang, L., Gantz, I., Yamada, T.: *Am. J. Physiol.*, 263, G967-972 (1992)
- 10) Yamashita, M., Fukui, H., Sugama, K., Horio, Y., Ito, S., Mizuguchi, H., Wada, H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 11515-11519 (1991)
- 11) Ohta, K., Hayashi, H., Mizuguchi, H., Kagamiyama, H., Fujimoto, K., Fukui, H.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 203, 1096-1101 (1994)
- 12) Fukui, H., Horio, Y.: in *Receptor Desensitization and Ca^{2+} -Signaling* (ed. Uchida, M. K.), pp. 107-118, Japan Scientific Societies Press (1996)
- 13) Gantz, I., Schaffer, M., DelValle, J., Logsdon, G., Campbell, V., Uhler, M., Yamada, T.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 429-433 (1991)
- 14) Gantz, I., DelValle, J., Wang, L., Tashiro, T., Munzert, G., Guo, Y., Kondo, Y., Yamada, T.: *J. Biol. Chem.*, 267, 20840-20843 (1992)
- 15) Imoto, M., Tsuchie, K., Tanabe, M., Sugiyama, S., Ozawa, T.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 127, 885-889 (1985)
- 16) Fukui, H., Mizuguchi, H., Liu, Y. Q., Wang, N. P., Hayashi, H., Kanagawa, K., Wakamiya, T., Leurs, R., Shiba, T., Matsuo, H.: *J. Biochem.*, 117, 993-998 (1995)

- 17) Liu, Y. Q., Horio, Y., Fujimoto, K., Fukui, H. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 959-964 (1994)
- 18) Yanai, K., Watanabe, T., Yokoyama, H., Meguro, K., Hatazawa, J., Iwata, R., Ishiwata, K., Takahashi, T., Ido, T. : *Neurosci. Lett.*, **137**, 145-148 (1992)
- 19) Iinuma, K., Yokoyama, H., Otsuki, T., Yanai, K., Watanabe, T., Ido, T., Itoh, M. : *Lancet*, **341**, 238 (1993)
- 20) Yanai, K., Ryu, J. H., Watanabe, T., Iwata, R., Ido, T., Sawai, Y., Ito, K., Ito, M. : *Brit. J. Pharmacol.*, **116**, 1649-1655 (1995)
- 21) Inoue, I., Yanai, K., Kitamura, D., Taniuchi, I., Kobayashi, T., Watanabe, T., Watanabe, T. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 13316-13320 (1996)
- 22) Arrang, J. M., Garbarg, M., Schwartz, J. C. : *Nature*, **302**, 832-837 (1983)
- 23) Arrang, J. M., Garbarg, M., Lanelot, J. C., Lacomate, J. M., Pollard, H., Robba, M., Schunach, W., Schwartz, J. C. : *Nature*, **327**, 117-123 (1987)
- 24) Clark, E. A., Hill, S. J. : *Eur. J. Pharmacol.*, **296**, 223-225 (1996)
- 25) Endou, M., Poli, E., Levi, R. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **269**, 221-229 (1994)
- 26) Oike, M., Kitamura, K., Kuriyama, H. : *J. Physiol. (Lond.)*, **448**, 133-152 (1992)
- 27) Ryu, J. H., Yanai, K., Zhao, X. L., Watanabe, T. : *Brit. J. Pharmacol.*, **118**, 585-592 (1996)
- 28) Nakagawa, Y., Yanai, K., Ryu, J. H., Kiyosawa, M., Tamai, M., Watanabe, T. : *Brain Res.*, **643**, 74-80 (1994)